



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

EWERTON FARIAS DOS SANTOS

**BIOATIVIDADE DOS COMPÓSITOS RESINOSOS
DE SILICATO DE CÁLCIO NO PROCESSO DE
REMINERALIZAÇÃO DO TECIDO DENTÁRIO:
Revisão de Literatura**

**ARACAJU
2018**

EWERTON FARIAS DOS SANTOS

**BIOATIVIDADE DOS COMPÓSITOS RESINOSOS DE
SILICATO DE CÁLCIO NO PROCESSO DE
REMINERALIZAÇÃO DO TECIDO DENTÁRIO: Revisão de
Literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia como requisito parcial à conclusão do curso de Odontologia pela Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgião-dentista.

Área de concentração: Estágio em Clínica Odontológica Integrada

Orientadora: Prof.^a Dra. Lilian Fernanda Santos Paiva

Aracaju

2018

EWERTON FARIAS DOS SANTOS

**BIOATIVIDADE DOS COMPÓSITOS RESINOSOS DE
SILICATO DE CÁLCIO NO PROCESSO DE
REMINERALIZAÇÃO DO TECIDO DENTÁRIO:
Revisão de Literatura**

Aracaju, 27/07/2018.

Trabalho de conclusão de curso aprovado como requisito parcial à conclusão do curso de odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgiã-dentista.

Prof.^a Dra. Lilian Fernanda Santos Paiva – Orientadora
(Presidente)

Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. José Mirabeau de Oliveira Ramos
1º examinador

Prof.^a Marília Santana de Oliveira Menezes, MSc.
2º examinador

Dedico esta obra aos que me proporcionaram a realização deste curso: aos meus pais, Juarez Morais e Josefa Farias.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força e saúde na concretude desse trabalho.

Aos meus familiares, por terem compreendido meus momentos de ausência.

A minha esposa e companheira **Sumaia Stefane G de Andrade Farias**, por estar sempre presente em minha vida e me incentivado a nunca desistir, tornando possível a conclusão de mais uma importante etapa da minha vida.

Aos meus amigos do curso, que tornaram a convivência ao longo desses cinco anos muito mais agradável e com certeza inesquecível.

As funcionárias dos ambulatórios, **Val, Nice, Vandi, Meire, Eline, Taís, Kátia, Priscila e Antônia**, por sempre me receberem bem e pela disposição em me ajudar durante todo o curso.

A todos os professores, pela disposição e por compartilharem os seus conhecimentos, permitindo o meu crescimento pessoal e profissional.

À professora Dra. **Lilian Fernanda Santos Paiva**, pelos ensinamentos transmitidos, pela orientação, por sua importante contribuição no delineamento e execução deste trabalho.

Aos pacientes, pela compreensão nessa fase de aprendizado.

Enfim, a todos do departamento de Odontologia da UFS.

Muito obrigado!

“A melhor maneira que a gente tem de fazer possível amanhã alguma coisa que não é possível fazer hoje, é fazer hoje aquilo que pode ser feito. Mas se eu não fizer hoje o que hoje pode ser feito e tentar fazer hoje o que hoje não pode ser feito dificilmente eu faço amanhã o que hoje também não puder fazer”.

(Paulo Freire)

RESUMO

Bioatividade dos compósitos resinosos de silicato de cálcio no processo de remineralização do tecido dentário: revisão de literatura.

Santos, Ewerton Farias. Aracaju 2018;

A odontologia restauradora baseada na biomineralização busca através da obtenção de um cimento restaurador com propriedades remineralizantes ideais que apresentem biocompatibilidade, resistência similar ao elemento dentário, resistência mecânica e à microinfiltração, bom selamento marginal, atividade anticariogênica e ser insolúvel ao meio oral para que se possa alcançar uma longevidade na união dentina-resina. Os cimentos de silicato de cálcio são materiais biointerativos capazes de tolerar a umidade e polimerizar na presença de fluidos biológicos, apresentando atividades alcalinizante. O objetivo da presente pesquisa foi revisar as publicações mais recentes sobre o cimento resinoso de Silicato de Cálcio com o intuito de avaliar os principais resultados obtidos por este cimento em relação às suas propriedades bioativas no processo de remineralização, analisando-se, de forma mais consistente, seu comportamento e possíveis desfechos de seu uso clínico. Uma busca extensiva na literatura foi realizada para identificação dos artigos mais recentes publicados sobre o cimento Silicato de Cálcio, considerando-se estudos que avaliaram suas propriedades bioativas remineralizadoras. Na pesquisa foram encontrados 42 artigos, com período de abrangência entre 2008 a 2018, dos quais 21 foram excluídos por duplicidade ou por não apresentar relação com tema proposto e 06 artigos foram incluídos nesta revisão. A estratégia de busca foi fundamentada no acesso às bases de dados *PubMed*, Portal Regional da BVS e *Science Direct*. De acordo com a literatura revisada, a adição de cargas derivadas de silicatos de cálcio e biovidros a matrizes poliméricas resinosas apresentaram propriedades bioativas e potencialmente remineralizadoras, permitindo o reforço das propriedades mecânicas avaliadas na interface resina-dentina, e demonstraram inibir as metaloproteinases de matriz endógena (MMPs). O HEMA (Trióxido mineral agregado) revelou ser um importante aliado para o uso de cimentos resinosos bioativos no fortalecimento da dentina desmineralizada.

DESCRITORES: Biovidros, Biomiméticos, Silicatos de cálcio, Remineralização Dentária, Compósitos Resinosos.

ABSTRACT

Bioactivity of resinous calcium silicate composites in the dental tissue remineralization process: literature review

Santos, Ewerton Farias. Aracaju 2018;

Restorative dentistry based on biomineralization aims to obtain a restorative cement with ideal remineralizing properties that exhibit biocompatibility, resistance similar to the dental element, mechanical resistance and microleakage, good marginal sealing, anticariogenic activity and be insoluble in the oral environment, so that it is possible to achieve a longevity of these restorations in the dentin-resin interface. Calcium silicate cements are bioinformative materials able to tolerate moisture and polymerize in the presence of biological fluids, presenting alkalizing activities. The objective of the present study was to review the most recent publications on resin calcium silicate cement in order to evaluate the main results obtained by this cement in relation to its bioactive properties in the remineralization process, more consistent, their behavior and possible outcomes of their clinical use. An extensive literature search was carried out to identify the most recent articles published on Calcium Silicate cement, considering studies that evaluated its remineralizing bioactive properties. In the research, 42 articles were found, ranging from 2008 to 2018, of which 21 were excluded due to duplicity or were not having a relationship with the proposed theme, and 06 articles were included in this review. The search strategy was based on access to the PubMed, VHL Regional Portal and Science Direct databases. According to the literature review, the addition of calcium silicate and bioglass fillers to resin polymeric matrixes presented bioactive and potentially remineralizing properties, allowing the reinforcement of the mechanical properties evaluated at resin-dentine interface, and demonstrating to inhibit endogenous matrix metalloproteinases (MMPs). The HEMA (Aggregate mineral trioxide) proved to be an important ally for the use of bioactive resin cements in the strengthening of the demineralized dentin.

KEYWORDS: Bioglass, Biomimetics, Calcium Silicate, Tooth Remineralization, Resin Composites.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Resumo dos 06 artigos utilizados para discussão da revisão de literatura.....	24
--	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA - Analysis of variance, Análise de variância

ATR-FTIR - *attenuated total reflectance-Fourier transform infrared radiation spectroscopy*, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier com reflectância total atenuada

BG - *Bioglass 45S5*, vidro bioativo, biovidro

BGNs - *bioactive glass nanoparticles*, nanopartículas de vidro bioativo

Ca²⁺ - *Calcium*, Cálcio

CQ - *camphorquinone*, camforquinona

DBAs - *dentine bonding agents*, agentes de ligação dentinários

DMA - *Dynamic mechanical analysis*, Análise mecânica dinâmica

DPBS - *Dulbecco's Phosphate Buffered Saline*, Solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco

EDMAB - *ethyl 4-(dimethylamino)benzoate*, 4- (dimetilamino) benzoato de etilo

EDS - *energy-dispersive spectroscopy*, espectroscopia de energia dispersiva

FTC-Ba *fluoride-containing calcium aluminosilicate*, Aluminossilicato de cálcio contendo fluoreto

FTIR - *Fourier transform infrared spectroscopy*; espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

GIC - *Glass ionomer cement*, Cimento de ionômero de vidro

HA - *hydroxyapatite*, hidroxiapatita

HCA - *Carbonated hydroxyapatite*, hidroxiapatita carbonatada

HCAp - *hydroxycarbonate apatite*, hidroxiapatita carbonatada

HCATs-b - *b-TCP–modified calcium silicate cements*, cimentos de silicato de cálcio modificados com tricálcio fosfato

HEMA - *hydroxyethyl methacrylate*, hidroxietil metacrilato

ICTP - *C-terminal telopeptide*, Telopectídeo C-terminal

KHN - *Knoop micro-hardness*, micro-dureza Knoop

M - *mol*

MMPs - *matrix metalloproteinases*, metaloproteinases da matriz

MTA - *Mineral Trioxide Aggregate*

μTBS - *microtensile bond strength*, resistência de união à microtração

PAA - *polyacrylic acid*, ácido poliacrílico

PMDM - *acidic functional monomer*, monômero ácido funcional

R-CaSi - *resin-containing calcium silicate composite cement*, cimento resinoso de silicato de cálcio

SBF - *simulated body fluid*, fluido corporal simulado

SEM - *Scanning electron microscopy*, Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

SL – *solubility*, solubilidade

TEGDMA - *triethyleneglycol dimethacrylate*, dimetacrilato de trietilenglicol

TEOS - *nanoparticle Tetraethyl orthosilane*, nanopartícula de tetraetil ortosilano

Tg - *transition temperature*, temperatura de transição

UDMA - *urethane dimethacrylate*, dimetacrilato de uretano

V - *volume*

WMTA - *hydrated Portland Cement Type I*, Cimento Portland hidratado Tipo I

wTC-Ba - Calcium-aluminosilicate, aluminossilicato de cálcio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 GENERALIDADES DO SILICATO DE CÁLCIO	14
2.2 REMINERALIZAÇÃO	15
2.3 BIOMINERALIZAÇÃO	17
2.4 ESTRATÉGIAS DE BIOMINERALIZAÇÃO	18
3. PROPOSIÇÃO	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	21
4. METODOLOGIA	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
7. CONCLUSÃO	30
6. REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

Vários estudos buscam potencializar o efeito da remineralização utilizando-se de compósitos que promovam a longevidade dos tratamentos restauradores, impedindo, desse modo, a perda de adesão pela degradação da camada híbrida e o surgimento de novas lesões cariosas, em especial as cáries secundárias. (GANDOLFI *et al.*, 2011; TADDEI *et al.*, 2017)

A cárie dental é conceituada como uma doença multifatorial, infecciosa e transmissível que resulta de um desequilíbrio entre fatores patológicos e protetores. Algumas espécies de bactérias, carboidratos fermentáveis e disfunção salivar são consideradas como os principais fatores causadores da perda de mineral das estruturas dentárias. (CRUZ *et al.*, 2008) Uma das etapas do protocolo da restauração do elemento cavitado pela cárie é obter a completa ou parcial remoção do tecido acometido, com adequado selamento da cavidade devolvendo a morfologia dentária perdida, a fim de obstar a microinfiltração bacteriana proveniente do meio oral. Assim, para a obtenção de um cimento restaurador com propriedades remineralizantes ideais são realizadas pesquisas com o objetivo de investigar a modificação biomimética e desenvolver materiais que apresentem, principalmente, entre outras características: biocompatibilidade, resistência similar ao elemento dentário, resistência mecânica e à microinfiltração, bom selamento marginal, atividade anticariogênica e ser insolúvel ao meio oral. (TADDEI *et al.*, 2017; NOGUEIRA, 2017)

Neste contexto, a perda da união da interface adesiva, promovida pela degradação da matriz de dentina composta por colágeno exposto desmineralizado, representa um importante passo para que se possam abordar técnicas de remineralização na presença de materiais bioativos. (TADDEI *et al.*, 2017; NOGUEIRA, 2017)

Atualmente, existem diferentes estratégias que objetivam a remineralização da dentina/esmalte lançando mão de compósitos poliméricos em aplicações biomédicas. (COSTA *et al.*, 2014) Materiais bioativos, à base de silicato de cálcio, têm sido amplamente estudados devido ao seu importante papel em uma variedade de aplicações clínicas, com grande enfoque na

mineralização do tecido ósseo e dentário. Em um contexto geral, os compósitos bioativos contêm substâncias que promovem ou modificam a reação de polimerização da matriz resinosa. Cada componente de um compósito é fundamental para o sucesso da restauração dentária final. (NOGUEIRA, 2017)

Os cimentos de silicato de cálcio são materiais biointerativos capazes de tolerar a umidade e polimerizar na presença de fluidos biológicos, apresentando atividades alcalinizante. (GANDOLFI *et al.*, 2011) Recentemente, Taddei *et al.*, 2017 evidenciaram em um estudo *in vitro* que as formulações de resinas compostas contendo cimentos de silicato de cálcio associada ao hidroxietil metacrilato (HEMA) são capazes de promover o ganho mineral de modo a atuar como um reforço na interface resina-dentina e, em contato com os tecidos, sofrem dissolução, liberando íons cálcio e hidrogênio fosfato, favorecendo as condições para a formação de apatita em um curto período de indução.

Frente aos relatos de perda de retenção nos procedimentos restauradores, norteados pela interação entre resinas compostas e o complexo dentinário, se tornou necessário a proposição de possíveis técnicas ou produtos que favoreçam o processo de remineralização da dentina e esmalte na interface das restaurações resinosas, justificando a necessidade do presente estudo. Através de uma busca sistemática da literatura sobre o tema proposto estima-se ser possível responder questões sobre as vantagens e aplicações de compósitos resinosos de silicato de cálcio no processo de remineralização dentinário a partir dos artigos científicos experimentais publicados nos últimos anos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GENERALIDADES SOBRE SILICATO DE CÁLCIO

O cimento de silicato de cálcio (CaSi) é um composto bastante relevante no processo de mineralização, sendo capaz de tolerar a umidade, polimerizar e endurecer na presença de fluidos biológicos, liberando íons de cálcio e promover atividade alcalinizante nos fluidos circundantes, criando as condições necessárias para a formação de apatita. (GANDOLFI *et al.*, 2011)

É evidente a necessidade de novas estratégias que promovam o sucesso no reparo e regeneração do complexo dentino-pulpar, direcionando as pesquisas atuais para o campo da biologia molecular e os mecanismos envolvidos nesse processo. (COSTA *et al.*, 2014) Investigações recentes mostraram que biomateriais de cimento de silicato de cálcio e cimentos de trióxido mineral agregados (MTA) podem possuir propriedades de bioatividade em ambientes aquosos que contenham cálcio e fosfato, parecidas com a fase inorgânica da dentina. (PROFETA, 2014; OSORIO *et al.*, 2014) Os cimentos de CaSi e MTA são materiais derivados do cimento Portland que contêm principalmente cerca de 50-75% de silicato tricálcico, cerca de 15-30% de silicato dicálcico e pequenas quantidades de aluminato tricálcico e gesso (3-6%). (CANUTO, 2012; TADDEI *et al.*, 2017) O silicato tricálcico apresenta-se, também, como componente do biomaterial Biodentine®, sendo utilizado para diversos tratamentos, incluindo o endodôntico, revelando ser um excelente mecanismo de liberação de hidróxido de cálcio e silicato de cálcio hidratado, e devido à sua bioatividade, nos procedimentos que envolvem a necessidade de capeamento pulpar, configurando como um material adequado para o mecanismo de regeneração do complexo dentina-polpa. (OSORIO *et al.*, 2014; NOGUEIRA, 2017)

A bioossificação intrafibrilar, outra técnica abordada, embora apresente limitações quanto à rejeição do sistema imunológico pelas células do hospedeiro, quando utilizada como técnica de regeneração tecidual (RTG), apresenta grande benefício em relação ao potencial de regeneração óssea. Essa otimização das condições na preparação de biomateriais à base de sílica

e seu controle terapêutico, demonstrou resultados satisfatórios no potencial ostecondutivo, no contexto clínico para a medicina odontológica. (NOGUEIRA, 2017)

2.2 REMINERALIZAÇÃO

O conceito de remineralização baseia-se na restauração do conteúdo mineral perdido, através do crescimento de cristais de apatita existentes desenvolvendo as propriedades mecânicas que se aproximem da dentina não desmineralizada original. (GANDOLFI *et al.*, 2011; TADDEI *et al.*, 2017) Na estrutura complexa e heterogenia da dentina, a matriz de colágeno pode atuar como um modelo para a deposição mineral na presença de proteínas não colágenas, que podem estar envolvidas na formação de minerais devido à sua alta afinidade por Ca^{2+} e colágeno. (TADDEI *et al.*, 2017)

Gandolfi *et al.* (2011) e Profeta (2014), ressaltaram que padrões de mineralização que diferem da organização usual podem não proporcionar uma interação ideal com os componentes orgânicos da matriz, ou seja, podem levar a diferentes propriedades mecânicas dos substratos resultantes.

A capacidade de um material para induzir a formação de apatita na dentina desmineralizada está diretamente relacionada à biointeratividade e bioatividade. (TADDEI *et al.*, 2017) Nogueira (2017) ressaltou em seu estudo que a remineralização da dentina tem como resposta a recuperação da estrutura e funções do tecido que sofreu agressão, seja por microorganismo ou qualquer outra disfunção da cavidade oral. Na visão biomecânica, a camada de dentina mineralizada tem função protetora, absorvendo e distribuindo as forças oclusais, diminuindo a propagação de fissuras no esmalte fragilizado evitando a ação das bactérias causadoras da cárie. Devido a essa complexidade, estudos adicionais a longo prazo e exame da interface resina-dentina em intervalos mais curtos são necessários para uma melhor visão da dinâmica de remineralização, taxa de absorção mineral e modificações de dureza induzidas por novas resinas compostas biomimética contendo cargas de silicato de cálcio. (PROFETA, 2014; TADDEI *et al.*, 2017)

Osorio *et al.* (2014) enfatizam a capacidade de remineralização da dentina desmineralizada como resultado da atividade de odontoblastos e seus prolongamentos, que fornecem cálcio e fosfato pela polpa vital, e pela difusão de alguns íons, como flúor, cálcio e fosfato, liberados dos materiais de revestimento. A fosforilação do colágeno dentinário provou desempenhar um papel significativo nos processos de mineralização na presença de materiais bioativos. (OSORIO *et al.*, 2012; TADDEI *et al.*, 2017) Existe um interesse crescente em estudos que investiguem a modificação biomimética de polímeros sintéticos para melhorar esse processo. (TADDEI *et al.*, 2017)

Através de resultados espectroscópicos Taddei *et al.* (2017) mostraram que a presença de uma resina preenchida por um polímero de poli (HEMA) é de importância biológica fundamental, pois aumentou a capacidade de formação de apatita de um cimento à base de silicato de cálcio bem como a sua capacidade para remineralizar a dentina. Estes autores enfatizaram que os cimentos de silicato de cálcio mostraram ser fundamentais na remineralização da dentina humana e têm potencial como componentes de carga em materiais restauradores mineralizantes, abrindo uma ampla gama de aplicações para os materiais sob investigação.

2.3 BIOMINERALIZAÇÃO

Na odontologia restauradora, a biomineralização refere-se ao processo de restauração de minerais à custa da diminuição da água pela desidratação progressiva, através da formação de materiais minerais inorgânicos. Esta nova técnica procura reconstituir a dentina desmineralizada, empregando nanopartículas precursoras da hidroxiapatita, as quais são estabilizadas por análogos biomiméticos (imitação da natureza) de proteínas não colágenas, ou seja, define-se como uma cristalização não clássica mediada por partículas. (GANDOLFI *et al.*, 2011; PROFETA, 2014)

Osorio *et al.* (2012) identificaram que a matriz parcial de dentina de colágeno exposto desmineralizada pode sofrer degradação por metaloproteinases de matriz endógena (MMPs). As MMPs são collagenases intersticiais presentes em dentina radicular, tecido periodontal e osso periapical. (OSORIO *et al.*, 2014) Ainda segundo Osorio *et al.* (2012), os polímeros hidrofílicos biodegradáveis e os silicatos bioativos apresentam-se como uma alternativa promissora para a recuperação mineral da dentina e da camada híbrida na interface dentina. Da mesma forma, a presença de inibidores das MMPs no meio biomimético aumentaria a resistência à degradação das fibrilas colágenas. A camada híbrida pode ser conceituada como o contato direto entre adesivo e dentina. A degradação da camada híbrida representa o elo responsável pelos mecanismos que levam a perda das interfaces de união adesiva resultando em uma baixa longevidade das restaurações resinosas. Nessa discussão, diante da gama de estudos realizados sobre os sistemas adesivos em estabelecer durabilidade da união efetiva entre o material restaurador e o substrato dental, a adesão em dentina ainda representa um campo em estudo contínuo, na tentativa de propor intervenções clínicas restauradoras eficientes. (NOGUEIRA, 2017)

Osorio *et al.* (2014) e Profeta (2014b) por meio de estudos *in vitro*, incorporaram partículas de silicatos de cálcio em materiais dentários restauradores (restaurações biomiméticas) e agentes de ligação com o objetivo de induzir a biomineralização do tecido dental recuperando as propriedades mecânicas da dentina e proteger tanto os demais tecidos duros quanto a rede

colágena da ação de enzimas endógenas. No entanto, concluíram que estudos clínicos são necessários para avaliar essa terapia de tratamento, e que possa ser categorizado como de sucesso estético e funcional, ou seja, que favoreça a manutenção das funções do complexo dentinário.

A capacidade de formação de apatita dos cimentos de silicato de cálcio (CaSi) não resinosos está bem documentada. Por isso, a incorporação de silicato de cálcio em agentes restauradores e adesivos dentais pode induzir a restaurações biomiméticas, incluindo o fechamento de lacunas na interface resina-dentina, proteção dos tecidos duros remanescentes e potencialmente com menor degradação da ligação. (PROFETA, 2014a) Convencionalmente denominados cimentos de trióxido mineral agregados (MTA), como ProRoot® MTA, MTA Angelus®, Tech Biosealer®, são materiais à base de cimento Portland que foram introduzidos na Odontologia para diferentes aplicações endodônticas. (GANDOLFI *et al.*, 2011; Taddei *et al.*, 2017) Os cimentos MTA contendo silicato de cálcio mostraram um efeito positivo no crescimento e diferenciação celular e na regeneração óssea. Considerando suas características favoráveis, tanto o MTA quanto cimento Portland são materiais denominados bioativos. Experimentos em suas formulações têm sido propostos no sentido de agregar polímeros e outras substâncias para melhorar características como escoamento, tempo de presa e força de adesão, promovendo a biomineralização da dentina sem alterar as propriedades de biocompatibilidade. (CANUTO, 2012; NOGUEIRA, 2017)

2.4 ESTRATÉGIAS DE BIOMINERALIZAÇÃO

A principal característica pela qual o cimento de silicato de cálcio vem sendo utilizado como reparo no processo de remineralização do tecido dentário se deve a sua biocompatibilidade e pela capacidade de induzir a formação de apatita. Gandolfi *et al.* (2011) defendiam que a remineralização da dentina pode ocorrer pela simples precipitação de minerais na matriz de dentina desmineralizada e solta entre fibrilas de colágeno (remineralização líquida) ou pela estreita associação química do mineral com a estrutura da matriz dentinária (remineralização funcional).

Devido à semelhança química com a fase inorgânica da dentina, biomateriais como o fosforossilicato de cálcio/sódio (Bioglass 45S5 [BAG]), silicatos tricálcicos e fosfato tricálcico (TCP) também foram investigados em relação à sua aplicação na engenharia de tecidos (OSORIO *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2017; TADDEI *et al.*, 2017). Esses compósitos foram incluídos na composição de materiais à base de resina para criar cimentos bioativos capazes de facilitar a selagem com potencial para manter a estabilidade de união e a remineralização tecidual. (OSORIO *et al.*, 2014) Uma concentração crítica de fosfato e sílica é essencial para obter a deposição de fosfato de cálcio e a mineralização da matriz extracelular. O conceito de BAG é descrito por Osorio *et al.* (2012) como um fosfossilicato de cálcio/sódio comercial composto por SiO₂ (45% em peso), Na₂O (24,5% em peso), CaO (24,5% em peso) e P₂O₅ (6% em peso) e liga-se a tecidos ósseos e moles. O BAG é capaz de induzir a regulação positiva de MMP-2 e MMP-14 (2,7 vezes e 3,6 vezes, respectivamente). A indução de ambas as metaloproteases e seus inibidores indicam um aumento do *turnover* da matriz extracelular e uma diminuição na expressão da MMP-2. A redução de MMP-1 e MMP-2 tem mostrado um efeito positivo na formação óssea.

Segundo Lizzi *et al.* (2017), para ser classificado para aplicações biomédicas, um biovidro (BG) tem que atender a três requisitos. O primeiro requisito é que o material deve ser biocompatível, ou seja, o organismo não deve tratá-lo como um objeto estranho. Em segundo lugar, o material deve ser reabsorvível, deve ser degradado ou dissolvido pelo organismo para permitir que ele retome o funcionamento natural. Neste caso, diferente do que é esperado nos compósitos dentários, o BG usado como enxerto seria reabsorvido a medida que induziria o crescimento ósseo que o substitui gradualmente. Em terceiro lugar, o material deve ter propriedades mecânicas apropriadas quanto utilizado para estruturas de sustentação de carga, ou seja, deve possuir uma estabilidade mecânica equivalente ou maior do que o tecido natural, garantindo alta confiabilidade do enxerto.

As propriedades biológicas, mecânicas e *in vitro* de nanopartículas de vidro bioativo (BGN) incorporadas de cimento de ionômero de vidro (GIC) com ou sem quitosana foram avaliadas para aprimoramento das propriedades de

biomineralização. Os experimentos mostraram que existem diferenças significativas nas propriedades mecânicas e biológicas do GIC com ou sem BGNs ou quitosana. As nanopartículas são de especial interesse para aplicações em materiais dentários incluindo GIC, devido a sua grande área superficial, para aprimorar as propriedades mecânicas da matriz e melhorar a comunicação com células derivadas de tecido dental, auxiliando a sua regeneração. (KIM *et al.*, 2017)

Um importante aliado para a bioatividade dos compósitos resinosos, o hidróxi-etil metacrilato (HEMA) é, também, amplamente utilizado na odontologia adesiva, como constituinte de muitos sistemas de ligação e cimentos de ionômero de vidro. A natureza hidrofílica da resina experimental contendo HEMA permite o desencadeamento e a progressão da reação de hidratação do pó de silicato de cálcio, com posterior liberação de íons cálcio e hidroxila. (GANDOLFI *et al.*, 2011) Os sistemas de ligação à dentina baseados em HEMA têm sido amplamente utilizados durante muitos anos graças à capacidade de infiltrar colágeno dentinário e criar uma retenção micromecânica com fibrilas expostas de colágeno dentinário. (TADDEI *et al.*, 2017)

3 PROPOSIÇÃO

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os resultados de estudos das propriedades bioativas do cimento resinoso de silicato de cálcio no processo de remineralização biomimética de tecido dentário.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Comparar os resultados referentes às propriedades físico-químicas do cimento resinoso de silicato de cálcio;
- Comparar os resultados referentes às propriedades mecânicas do cimento resinoso de silicato de cálcio;
- Avaliar os diferentes estudos quanto ao processo de bioatividade do material e bioremineralização do esmalte e dentina.

4 METODOLOGIA

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados *PubMed*, Portal Regional da BVS e *Science Direct*. Foram utilizados os seguintes descritores: “silicatos de cálcio” ou “*calcium silicates*”, biovidro ou “*bioglass*”, “nanosilica”, biomimética ou “*biomimetic*”, “compósitos resinosos” ou “*resin composites*” e “remineralização dentária” ou “*tooth remineralization*”. Também foram utilizados os operadores lógicos “OR” e “AND” no momento da busca, de modo a combinar os descritores usados.

Como resultados foram encontrados 42 artigos, com período de abrangência entre 2008 a 2018, dos quais 21 foram excluídos por duplicidade ou por não apresentar relação com tema proposto. Na abordagem para a seleção de dados, seguiu-se a seguinte ordem:

- Leitura Dinâmica de todo o material selecionado (possibilita ao leitor aumentar a sua velocidade de leitura objetivando certificar se o conteúdo consultado é de interesse para a pesquisa);
- Leitura Crítica (leitura mais aprofundada com a formação de um ponto de vista sobre o conteúdo lido das partes que realmente interessam);
- Anotações das informações extraídas dos artigos selecionados (autores, ano, método, resultados e conclusões).

Dentre os critérios de inclusão foram selecionados artigos que correspondessem as seguintes temáticas: avaliação remineralizadora “*in vitro*”, avaliação das propriedades físicas-químicas e mecânicas. Após leitura completa dos estudos, 06 artigos foram incluídos nesta revisão.

5 RESULTADOS E DISCUSSOES

Os atuais avanços científicos, no campo da odontologia restauradora, por métodos que melhorem as propriedades dos tecidos dentários desmineralizados por cárie, bem como o interesse por estratégias biomiméticas que promovam de forma resolutiva estas reincidências, tornaram-se o foco de pesquisadores nessa área da Odontologia. Sendo assim, as principais análises dos resultados referentes às propriedades físico-químicas e mecânicas do cimento resinoso de silicato de cálcio, bem como, a avaliação quanto ao processo de remineralização, foram estruturadas e categorizadas na Tabela 1 para serem discutidas com base no tema proposto.

No presente estudo, foram comparados os resultados dos cimentos de CaSi bioativos experimentais associados a componentes resinosos com o objetivo melhorar sua capacidade remineralizadora. (GANDOLFI *et al.*, 2011; OSORIO *et al.*, 2012; OSORIO *et al.*, 2014; PROFETA, 2014a; PROFETA, 2014b; TADDEI *et al.*, 2017)

Em estudo proposto por Gandolfi *et al.* (2011), pós bioativos de silicato de cálcio foram adicionados a formulações experimentais conferindo aos compósitos a capacidade de liberar íons de cálcio e formar apatitas. Dois compósitos experimentais foram preparados contendo cargas com reatividade aprimorada derivadas de cimento Portland (2-20 μm) em uma resina hidrofílica fotopolimerizável (HEMA/TEGDMA/PAA), na proporção de 1 g de pó : 0,8 g de resina. Os compostos experimentais continham como carga um aluminossilicato de cálcio reactivo (wTC-Ba) ou um aluminossilicato de cálcio contendo fluoreto (FTC-Ba). Estes compostos experimentais apresentaram bioatividade favorável e induziram significativamente os processos de remineralização de dentina desmineralizada.

Osorio *et al.* (2012), objetivando determinar se os cimentos resinosos experimentais com cargas bioativas podem modular a degradação do colágeno mediada por metaloproteinases de matriz endógena (MMPs), estudaram feixes de dentina humana desmineralizados com 10% de ácido fosfórico ou EDTA 0,5 M (mol) infiltrados com resina sem carga, resina com partículas do vidro biológico 45S5 (BAG) e resina com partículas de cimento de silicato de cálcio modificado com fosfato de tricálcio (HCAT- β). A determinação do método de avaliação da mineralização tetrapéptido terminal C (ICTP) foi realizada por radioimunoensaio após 24 horas, 1 semana e 4 semanas. A análise microscópica eletrônica de varredura (MEV) das superfícies dentinárias após 4 semanas de armazenamento também foi executada. Com esse experimento, constataram que tanto o compósito com BAG como o HCAT- β apresentaram alta bioatividade *in vitro* e limitando a degradação da matriz colágena e favorecendo a remineralização da dentina desmineralizada com EDTA. Ainda, em menor grau, degradação do colágeno dentinário pelas MMPs foi reduzida na dentina infiltrada com resina em comparação à dentina não infiltrada.

Em uma tentativa de avaliar a bioatividade de um cimento resinoso modificado com cargas bioativas, Profeta (2014a) avaliou se agentes de ligação da dentina (DBAs) baseados em metacrilato (3-E&RA), incorporando Biovidro 45S5 (BAG) ou um refinado do cimento Portland Tipo I (Trioxide Mineral Aggregate) (WMTA), sofreriam alguma alteração com ênfase ao comportamento de sorção de água (WS) e solubilidade (SL) dos compósitos reticuladas em ambiente oral simulado. Foram feitos testes de espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier com reflexão total atenuada (ATR-FTIR), para avaliar a capacidade de formação de apatita *in vitro* dos materiais. Apesar da adição de cargas bioativas aumentar sorção de água dos compósitos experimentais, nenhuma diferença foi observada em termos de solubilidade e temperatura de transição vítrea (T_g) em relação ao controle. Os dois cimentos experimentais 3-E&RA+BAG e 3-E&RA+WMTA mostraram bioatividade pela precipitação de fases carbonatadas na sua superfície. O estudo revelou que o uso de compostos contendo silicato de cálcio como partícula de carga pode ser um método inovador para a remineralização

biomimética de superfícies de dentina empobrecida de apatita, tendendo a prevenir a desmineralização da dentina por cárie secundária.

Verifica-se também, que nos estudos desenvolvidos por Gandolfi *et al.*, (2011) e Taddei *et al.* (2017) a análise de ATR-FTIR foi usada para avaliar a capacidade de formação de apatita *in vitro* de materiais bioativos como função do tempo de imersão em soluções contendo fosfato (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, DPBS). Isso foi feito para minimizar o efeito das variações estruturais dentro do mesmo dente e estabelecer uma linha de base razoável para avaliação. A liberação de cálcio das partículas de silicato de cálcio tem mostrado facilitar a formação de uma camada de apatita.

Profeta (2014a) relata que as características de qualquer material polimérico de absorção de água e a temperatura de transição vítrea (Tg) da matriz polimerizada, refletindo o seu grau de reticulação, seja ele preenchido com cargas ou não, são de grande importância para aplicações odontológicas. No entanto, em alguns casos, a embebição é totalmente desvantajosa. Cruz *et al.* (2008) afirmam que as cadeias poliméricas deveriam apresentar como pré-requisito necessário para proporcionar razoável comportamento, estabilidades químicas e térmicas relativamente altas, características fundamentais de um material insolúvel. Dessa forma, a sorção de água para o interior das microestruturas levaria a uma variedade dos processos químicos e físicos que podem resultar na redução das forças friccionais entre as redes de polímeros, diminuindo a temperatura de transição vítrea, com consequente menor capacidade retentiva em adesivos. (CANUTO, 2012) No entanto, esta hipótese foi descartada no caso dos experimentos de Profeta (2014a), uma vez que, até a proporção utilizada das cargas, demonstrou que a Tg e SL mantiveram-se inalteradas em relação ao controle.

Um problema a ser vencido nos compósitos resinosos dentais é a contração da polimerização com subsequentes efeitos negativos sobre a integridade da adesão dentinária e a formação de lacunas na interface dentina-resina, e maior possibilidade de falha de restauração por microinfiltração bacteriana e formação de cárie secundária. (GANDOLFI *et al.*, 2011; PROFETA, 2014b) Profeta (2014a) ressaltou que as resinas fotopolimerizáveis que contêm silicato de cálcio foram propostas para fornecer íons de cálcio e

hidroxila (atividade alcalinizante) nos fluidos circundantes e poderiam provocar uma resposta positiva na interface do ambiente biológico.

Na tentativa de reafirmar esta hipótese, Profeta (2014b) avaliou a resistência de microtração (μ TBS) e da microdureza Knoop (KHN) da dentina ligada à interface resinosa com o sistema a base de metacrilato, incorporando Bioglass 45S5 (3-E&RA / BG) ou MTA (3-E&RA / WMTA). Foi observado que a rigidez das interfaces resina-dentina não pode ser comparada com a dentina natural mineralizada, sugerindo que a falta de reconstituição mecânica pode ser atribuída a um arranjo heterogêneo do mineral recém-depositado dentro da rede orgânica desmineralizada. A resina sem carga (3-E&RA) mostrou uma queda significativa na microdureza e resistência de união na camada híbrida depois de 10 meses de armazenamento em DPBS. Os adesivos resinosos contendo BAG e WMTA tiveram melhor performance mecânica que o adesivo sem carga (controle) dentro do mesmo período, mostrando um efeito preventivo nas propriedades micromecânicas da interface resina-dentina.

Devido à complexidade dessas regiões, vários métodos têm sido sugeridos para avaliar a extensão da remineralização em tecidos dentários, principalmente com base na determinação de alterações no conteúdo mineral. Gandolfi *et al.* (2011) já haviam demonstrado que a biodisponibilidade de cálcio no meio circundante gera um efeito significativo sobre a remineralização dentinária entre 30-50 μ m de profundidade. Esses dados evidenciaram que os compósitos experimentais recém-instalados, nesse caso, utilizando-se de alumino-silicato de cálcio favoreceram um impacto significativo nos processos que ocorrem nas proximidades da dentina e a formação de depósitos de apatita nos compósitos experimentais ou tecidos dentários próximos podem ocorrer nas condições intra-orais. Não obstante, verifica-se que os padrões de mineralização que diferem da organização e orientação usuais dos minerais podem levar a diferentes propriedades mecânicas dos substratos resultantes.

Com o propósito de comprovar a eficiência de remineralização de um compósito à base de silicato de cálcio (R-CaSi), Taddei *et al.* (2017) demonstraram que a incorporação de materiais de hidroxietil metacrilato (HEMA) como agente de ligação pode melhorar a resistência à cárie da dentina coronária e da dentina radicular. As descobertas de Taddei *et al.* (2017)

permitiram esclarecer o mecanismo de calcificação de materiais à base de poli (HEMA) e descrever a importância do uso dos cimentos silicato de cálcio em aplicações remineralizadoras. Para obter o cimento CaSi, o pó foi misturado com Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (DPBS) durante 30s com uma relação pó/líquido de 3:1. Para obter o cimento composto R-CaSi, o pó de CaSi foi misturado com uma fase líquida fotopolimerizável durante 30 seg em uma relação pó/líquido de 4:1 e fotopolimerizado por 120 seg com uma lâmpada halógena. A fase líquida continha metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) e dimetacrilato de trietilenoglicol (TEGDMA) numa proporção de 1:1, camforquinona a 0,4% e 0,8% de etil-4-dimetilaminobenzoato (EDMAB). Os resultados espectrométricos mostraram que a presença da resina poli (HEMA) no cimento CaSi-R aumentou a bioatividade dos cimentos CaSi assim como sua habilidade de remineralização da dentina.

Nesse contexto, várias investigações recentes mostraram que materiais resinosos incorporados por partículas que se assemelham quimicamente à fase inorgânica da dentina, como compostos de silicato de cálcio, podem possuir propriedades de bioatividade em ambientes aquosos que contêm cálcio e fosfato. Neste processo remineralizante, a biodisponibilidade de íons minerais (cálcio, fluoreto) de materiais restauradores é o requisito básico para melhorar a formação de apatita e a mineralização do tecido dentinário na presença de soluções contendo fosfato. (GANDOLFI *et al.*, 2011) Osorio *et al.* (2012) afirmaram que a matriz colagênica de dentina parcialmente desmineralizada pode representar um andaime adequado para ser remineralizado na presença de materiais bioativos. Com base nos resultados obtidos, Profeta (2014b) destaca a hipótese de que as fibras colágenas que sofreram a ação das cargas de silicato de cálcio sofreram um efeito terapêutico na resistência de união, microdureza e, sobretudo, na micropermeabilidade da dentina infiltrada com resina tratada com ácido. Em seu estudo, medidas de microindentação em cortes transversais proporcionaram uma dureza média de cada profundidade da superfície e forneceram informações adicionais valiosas sobre o comportamento das interfaces de dentina/restauração, pois qualquer variação observada refletiu uma diferença quantitativa no conteúdo mineral. Enfatizou ainda que medições de microdureza podem ser correlacionadas com

propriedades mecânicas, como módulo de elasticidade, resistência à fratura e força de escoamento.

Corroborando com os achado recentes de Taddei *et al.* (2017), a capacidade remineralizante das abordagens terapêuticas convencionais, podem ser aumentada na presença de sistemas adesivos experimentais contendo matrizes que liberaram agentes com propriedades remineralizantes avançadas e de inibição das metaloproteínases de matriz endógena MMPs. (OSORIO *et al.*, 2012; OSORIO *et al.*, 2014) As MMPs estão presentes na dentina radicular, e a degradação do colágeno mediada por MMP também foi descrita em ácido fosfórico (PA) e dentina tratada com EDTA (OSORIO *et al.*, 2012). Se os materiais à base de resina forem utilizados para a vedação do canal, o colágeno desmineralizado pode sofrer uma degradação severa por MMPs endógenas presentes na dentina, se não for adequadamente protegido, como infiltrado por resina contendo inibidores de MMP. O uso de monômeros hidrofílicos como materiais de vedação do canal pode inibir a degradação do colágeno mediada por MMP através da adsorção de MMPs (OSORIO *et al.*, 2014).

Ainda, do estudo realizado por Osorio *et al.* (2014), pode-se extrair que um aumento no efeito inibitório de MMP foi alcançado quando a resina incorporada com partículas de beta silicato de tricálcio (β TCS) dopadas com zinco. Este aumento foi o efeito direto do zinco na inibição de MMP. A infiltração de resina reduziu fortemente a atividade da MMP na dentina desmineralizada. A resina contendo partículas de Bioglass 45S5 exerceu proteção maior e estável de colágeno. A presença de zinco em partículas de β TCS aumentou a inibição de MMP. A importância da incorporação de zinco como partícula de preenchimento também foi documentada por Cruz *et al.* (2008). Estes autores acharam resultados que corroboram com os estudos mais recentes analisados até aqui. A adição de partículas bioativas em um infiltrante experimental apresentou melhor desempenho com relação às propriedades químico-mecânicas. É relatado ainda que uma pequena liberação de concentração de Zn adicionado a um material implantado pode melhorar a capacidade de remineralização dos tecidos dentários, com consequente formação de osso na superfície do material. (CRUZ *et al.*, 2008)

6 CONCLUSÃO

De uma forma geral, de acordo com a literatura revisada, a adição de cargas derivadas de silicatos de cálcio e biovidros a matrizes poliméricas apresentaram propriedades bioativas e potencialmente remineralizadoras. Além disso, permitiram o reforço das propriedades mecânicas avaliadas na interface resina-dentina, e demonstraram inibir as metaloproteinases de matriz endógena (MMPs). O HEMA, um polímero hidrofílico, revelou ser um importante aliado para o uso de cimentos resinosos bioativos para o fortalecimento da dentina desmineralizada.

7. REFERÊNCIAS

BORGES, R. P.; SOUSA-NETO, M. D.; VERSIANI, M. A.; RACHED-JÚNIOR, F. A.; DE-DEUS, G.; MIRANDA, C. E. S.; PÉCORA, J. D. Changes in the surface of four calcium silicate-containing endodontic materials and an epoxy resin-based sealer after a solubility test. **International Endodontic Journal**, [s.l.], v. 45, n. 5, p.419-428, 10 dez. 2011.

CANUTO, V. B. M. R. Cimentos endodônticos à base de silicato de cálcio: uma revisão da literatura. 2012. 25 f. TCC (Graduação) - Curso de Odontologia, **Universidade Estadual de Campinas**, Piracicaba, 2012.

CILLI, R.; MATTOS, M. C. R.; HONORIO, H. M.; RIOS, D.; DE ARAUJO, P. A.; PRAKKI, A. The role of surface sealants in the roughness of composites after a simulated toothbrushing test. **Journal Of Dentistry**, [s.l.], v. 37, n. 12, p.970-977, dez. 2009.

COSTA, C. A. de S.; CARLOS A.; HEBLING, J; SCHEFFEL, D. L. S.; SOARES, D. G. S.; BASSO, F. G.; RIBEIRO, A. P. D. Methods to evaluate and strategies to improve the biocompatibility of dental materials and operative techniques. **Dental Materials**, [s.l.], v. 30, n. 7, p.769-784, jul. 2014.

CRUZ, A. C. C. POCHAPSKI, M; TRAMONTI, R.; Silva, José; ANTUNES, A.; PILATTI, G.; SANTOS, F. Evaluation of physical-chemical properties and biocompatibility of a microrough and smooth bioactive glass particles. **Journal Of Materials Science: Materials in Medicine**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.2809-2817, 6 mar. 2008.

DREGER, L. A. S.; FELIPPE, W. T.; REYES-CARMONA, J. F; Felipe, G. S.; Bortoluzzi, E. A.; Felipe, M. C. S.. Mineral Trioxide Aggregate and Portland Cement Promote Biomineralization In Vivo. **Journal Of Endodontics**, [s.l.], v. 38, n. 3, p.324-329, mar. 2012.

GANDOLFI, M. G.; SIBONI, F.; TADDEI, P.; ROSSI, P. L.; PRATI, C.; DORIGO DE STEFANO, E. Biomimetic remineralization of human dentin using promising innovative calcium-silicates hybrid “Smart” materials. **J Dent Res**. 2011; 89B: 138340

GOMES-FILHO, J. E. WATANABE, S.; BERNABÉ, P. F. E.; MORAES COSTA, M. T. A Mineral Trioxide Aggregate Sealer Stimulated Mineralization. **Journal Of Endodontics**, [s.l.], v. 35, n. 2, p.256-260, fev. 2009.

Kim D. A, LEE JH, JUN SK, KIM HW, ELTOHAMY M, LEE H. H. Sol–gel-derived bioactive glass nanoparticle-incorporated glass ionomer cement with or without chitosan for enhanced mechanical and biomineralization properties. **Dental Materials**, [s.l.], v. 33, n. 7, p.805-817, jul. 2017.

LIZZI, F. VILLAT, C.; ATTIK, N.; JACKSON, P.; GROSGOGEAT, B.; GOUTAUDIER, C. Mechanical characteristic and biological behaviour of implanted and restorative bioglasses used in medicine and dentistry: A systematic review. **Dental Materials**, [s.l.], v. 33, n. 6, p.702-712, jun. 2017.

LUSVARDI, G. MALAVASI, G; MENABUE, L; MENZIANI, M. C.; PEDONE, A.; SEGRE, U. et al. Properties of Zinc Releasing Surfaces for Clinical Applications. **Journal Of Biomaterials Applications**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.505-526, 2007.

NOGUEIRA, F. S. A influência das técnicas de remineralização biomimética da dentina na durabilidade da união dentina-resina. 2017. 66 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - **Universidade de Brasília**, Brasília, 2017.

OSORIO, R.; YAMAUTI, M.; SAURO, S.; WATSON, T.F.; TOLEDANO, M. (2012). Experimental resin cements containing bioactive fillers reduced MMPs mediated dentin collagen degradation. **Journal Of Endodontics** 38:1227-1232.

OSORIO, R.; YAMAUTI, M.; SAURO, S, WATSON, TF.; TOLEDANO, M. Zinc Incorporation Improves Biological Activity of Beta-tricalcium Silicate Resin–

based Cement. **Journal Of Endodontics**, [s.l.], v. 40, n. 11, p.1840-1845, nov. 2014.

PROFETA, A. C. Preparation and properties of calcium-silicate filled resins for dental restoration. Part I: chemical-physical characterization and apatite-forming ability. **Acta Odontologica Scandinavica**, [s.l.], v. 72, n. 8, p.597 606, 4 fev. 2014. Informa UK Limited

PROFETA, A. C. Preparation and properties of calcium-silicate filled resins for dental restoration. Part II: Micro-mechanical behaviour to primed mineral-depleted dentine. **Acta Odontologica Scandinavica**, [s.l.], v. 72, n. 8, p.607-617, 4 fev. 2014.

TADDEI, P.; PRATI, C.; GANDOLFI, M. G. A poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-based resin improves the dentin remineralizing ability of calcium silicates. **Materials Science and Engineering. C, biomimetic materials, sensors and systems**, 2017, 77, pp. 755 - 764.